

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Yvonne SIMON

Née le 16 Juillet 1900 à Versailles (Seine-et-Oise)

Purpura rhumatoïde
Maladie du Sérum et Anaphylaxie

Président : M. MARFAN, Professeur

— PARIS —
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain, 91

1926

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Yvonne SIMON

Née le 16 Juillet 1900 à Versailles (Seine-et-Oise)

Purpura rhumatoïde Maladie du Sérum et Anaphylaxie

Président : M. MARFAN, Professeur

— PARIS —
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain, 91

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....

I. — Professeurs

Anatomie.....
 Anatomie médico-chirurgicale.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Chimie organique et chimie générale.....
 Bactériologie.....
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et Thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

M. ROGER

MM.

NICOLAS
 CUNÉO
 ROGER
 STROHL
 DESGREZ
 LEMIERRE
 BRUMPT
 MARCEL LABBE
 SICARD
 LECENE
 ROUSSY
 PRENANT
 TIFFENEAU
 CARNOT
 Léon BERNARD
 BALTHAZARD
 MENÉTRIER
 RATHENY

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Professeur sans chaire.....

GILBERT
 BEZANÇON
 ACHARD
 WIDAL
 MARFAN
 NOBECOURT
 H. CLAUDE
 JEANSEME
 GUILLAIN
 TEISSIER
 DELBET
 HARTMANN
 LEJARS
 GOSSET
 TERRIEN
 LEGUEU
 BRINDEAU
 JEANNIN
 COUVELAIRE
 J.-L. FAURE
 OMBREDANNE
 VAQUEZ
 SEBILLEAU
 DUVAL
 SERGENT
 ROUVIERE

II. — Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI..... Pathologie médicale.
 ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN..... Pathologie médicale.
 BASSET..... Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN..... Pathologie médicale.
 BINET..... Physiologie.
 BLANCHETIERE..... Chimie biologique.
 BRANCA..... Histologie.
 BRULE..... Pathologie médicale.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY..... Histologie.

MM.

CHIRAY..... Pathologie médicale.
 CLERC..... Pathologie médicale.
 DEBRE..... Hygiène.
 I. DE JONG..... Anatomie pathologique.
 DUVOIR..... Médecine légale.
 ECALLE..... Obstétrique.
 FIESSINGER..... Pathologie médicale.
 FOIX..... Pathologie médicale.
 GARNIER..... Pathologie expérimentale.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER..... Urologie.



MM.

HOVELACQUE.	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ HENRI..	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL ..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.

MM.

MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils ..	Physiologie.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
VELTER.....	Ophtalmologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour la période des examens

MM.

GOUGEROT....	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.

REITTERER....	Histologie.
---------------	-------------

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBoullet.	Clinique médicale in- fantile.

MM.

LERI.....	Clinique médicale.
LOEPER.....	Clinique médicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....

{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
l'adulte pour les accidentés du travail, les
mutilés de guerre et les infirmes adultes.

FREY.....

Stomatologie.

CHAILLEY-BERT.....

Education physique.

LEDoux-LEBARD.....

Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

en témoignage de ma profonde affection.

A MON FRERE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A MA TRÈS CHÈRE AMIE MADAME R. MALLIAVIN

En souvenir de nos études médicales.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ AMELINE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Avec mon amitié reconnaissante.

Meis et Amicis

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAN

Membre de l'Académie de Médecine

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ Robert DEBRÉ,

Hommage de respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SANTENOISE

Avec ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion, en novembre dernier, de suivre dans le service de M. le docteur MÉRY, à l'hôpital des « *Enfants Malades* », sous la bienveillante direction de M. le Professeur agrégé Robert DEBRÉ, un cas de purpura avec douleurs rhumatismales, diarrhée séreuse, œdème, adénopathie.

L'histoire de ce malade prête à des considérations diagnostiques et pathogéniques que nous croyons intéressantes à développer.

Avant d'entreprendre cette étude, nous tenons à remercier M. le Professeur agrégé Robert DEBRÉ qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous diriger de ses conseils. Nous lui exprimons en outre notre respectueuse gratitude pour l'enseignement fécond qu'il nous a donné à l'hôpital des « *Enfants Malades* ».

Observation du Malade

Robert R..., âgé de 9 ans, en pleine santé apparente, est pris brusquement, le 9 novembre 1925 de malaise et de douleurs dans les membres inférieurs. Il demande à se coucher. Il reste au lit les jours suivants, souffrant de douleurs, d'ailleurs peu intenses qui semblent prédominer à la cuisse et aux mollets. Les genoux sont peu douloureux, les tibio-tarsiennes indolores ; les douleurs atteignent le coude quarante-huit heures plus tard.

Le 11 novembre, deux jours après le début de sa maladie, l'enfant entre à l'hôpital. Il n'accuse plus que des douleurs au niveau du coude droit ; celui-ci à l'examen apparaît un peu tuméfié ; les mouvements actifs et passifs de l'articulation sont possibles. L'interne de garde pense néanmoins à une maladie de BOUILLAUD et prescrit du salicylate de soude.

Dans la nuit du 11 au 12, l'enfant se plaint de douleurs abdominales violentes et de fréquents besoins de défécation ; il demande neuf fois le bassin ; il émet des selles peu abondantes, liquides, d'odeur fétide qui contiennent des matières, du sang rouge, des glaires. Le lendemain 12 novembre au matin, l'enfant se plaint encore de douleurs du coude droit, des mains, des doigts, douleurs légères d'ailleurs.

Nous examinons l'enfant et faisons les constatations suivantes : le visage est un peu bouffi ; la peau paraît tendue, lisse, le teint est rose, les yeux sont cernés, la température est à 38°.

L'examen des membres montre aux membres supérieurs : 1^o le coude droit est légèrement tuméfié, sa mobilité est normale ; 2^o à la face dorsale des deux mains, l'œdème est net ; la peau est rose, tendue, douloureuse à la pression. Les mouvements du poignet et des doigts sont normaux.

L'abdomen est souple, mais la palpation révèle une douleur assez vive sur le trajet du cadre colique. Le foie et la rate semblent de volume normal. A l'auscultation des poumons, on trouve quelques râles de bronchite aux deux bases. Les bruits du cœur sont normaux. Le pouls est à 80, régulier, bien frappé. La tension artérielle = 12-8,5 (VAGUEZ) ; on note en outre une macropolyadénie : les ganglions du cou, des aisselles, des aines sont gros, mobiles, non douloureux.

En résumé, des phénomènes articulaires mobiles très peu douloureux ont précédé de deux à trois jours une colite dysentérique et le 13 novembre, cinquième jour de la maladie, on discute la possibilité de dysenterie bacillaire et de purpura rhumatoïde et on s'arrête provisoirement au diagnostic de dysenterie bacillaire.

Les jours suivants, les phénomènes abdominaux s'exagèrent encore : l'enfant souffre de douleurs abdominales très violentes qui lui arrachent des plaintes continuelles. Les selles sont encore nombreuses et sanglantes ; quelques suintements se produisent ; la paroi abdominale reste souple, la respiration conserve son type normal. Le pouls cependant est très petit, rapide, atteint 160. L'état de l'enfant paraît alarmant.

Une épitaxis survient le 14 novembre.

Le 16 novembre, fait capital et qui permet le diagnostic : des éléments purpuriques apparaissent. On note sur la peau des larges éléments purpuriques à type ecchymotique, au voisinage du coude gauche quelques pétéchies sur l'abdomen, une ecchymose sur la face dorsale du cinquième orteil ; sur les muqueuses, deux taches purpuriques : l'une sur un des piliers postérieurs du voile du palais, l'autre sur la luette,

L'examen du sang pratiqué le 17 novembre donne les résultats suivants :

hématoblastes 120.000 ;
globules rouges 4.420.000 ;
hémoglobine 80 ;
valeur globulaire 0.9 ;
globules blancs 4.800.
temps de coagulation début en 10'
total en 15'
rétraction normale du caillot, léger émiettement.
temps de saignement 4'

Les jours suivants, tandis que le syndrome abdominal tend à rétrocéder, que les selles se font moins nombreuses et que, d'autre part, l'état général devient moins alarmant, de nouveaux éléments cutanés apparaissent, des taches purpuriques surviennent, par poussées, sur l'avant-bras droit puis sur les membres inférieurs, abondantes surtout au dos du pied et au voisinage des malléoles.

Nous notons enfin aux coudes, des éléments dont le caractère urticarien retient particulièrement notre attention.

En même temps que ces éléments éruptifs, d'autres manifestations cutanées sont constatées. Ce sont des œdèmes fugaces, transitoires, mobiles d'un jour à l'autre, vus successivement au niveau d'une paupière, au dos d'une main, à la verge. Ce sont encore des troubles vaso-moteurs très marqués : dès qu'on approche du lit de l'enfant, on note une vive douleur d'une joue qu'accompagne un œdème passager ; le symptôme apparaît et disparaît en quelques minutes pour réapparaître une ou plusieurs fois au cours de l'examen.

L'hypertrophie ganglionnaire a fait de notables progrès et les adénopathies axillaires et inguinales sont très intenses, les divers symptômes évoluent entre le 16 et le 21 novembre.

Le 21 novembre, l'état général de l'enfant est très amélioré, l'éruption purpurique est en voie de disparition ; du syndrome abdominal, il ne reste rien. L'hypertrophie gan-

gliannoire a diminué. L'enfant reste encore à l'hôpital pendant un mois. Sa convalescence est franche.

En résumé :

Il s'agit d'un enfant de 9 ans, entré à l'hôpital après deux jours de malaise, avec des douleurs articulaires et juxta-articulaires accompagnées d'œdème et de macropolyadénie et qui, 4 jours après le début de sa maladie, a présenté un syndrome dysentriiforme très intense, alarmant. L'éruption purpurique cutanée et muqueuse n'est apparue que le septième jour alors que les phénomènes abdominaux et l'état général commençaient à s'améliorer. Elle a évolué par poussées, sans modifications sanguines notables ; mais le tableau clinique s'est bientôt complété par d'autres symptômes cutanés : apparition d'éléments urticariens, troubles vaso-moteurs nets, accentuation de l'hypertrophie ganglionnaire. Tous ces signes ont rapidement rétrocedé cinq jours après le début de l'éruption et la convalescence du malade a été franche. La température qui s'élevait à 39 à l'entrée de l'enfant à l'hôpital, s'est maintenue pendant toute la durée de l'affection entre 37 et 38.

Il ressort de cette observation, et nous tenons à insister sur ce point, que le diagnostic, surtout au début de la maladie, fut particulièrement difficile. Comment ne pas être orienté vers une crise de rhumatisme articulaire aigu en présence de ces douleurs juxta-articulaires des membres de cet œdème au niveau du coude sous une peau lisse, tendue rosée, douloureuse à la pression ? Le peu d'intensité des arthralgies, la conservation de la mobilité

des articulations ne pouvaient être des arguments contre la maladie de BOUILLAUD ; on sait en effet, que les manifestations articulaires en sont souvent très atténuées chez l'enfant. Du 3^e au 7^e jour en attendant la réponse du laboratoire, la prédominance d'un syndrome dysentérique avec douleurs abdominales violentes, selles nombreuses et sanglantes devait logiquement faire envisager la possibilité d'une dysenterie bacillaire. Il est vrai que, dans cette dernière affection, les douleurs articulaires, fréquemment observées, ne précèdent pas les troubles gastro-intestinaux et apparaissent à l'état de complications. Le tableau clinique présenté par notre petit malade rappelait sans doute mieux celui du purpura rhumatoïde ; mais une telle éventualité ne pouvait demeurer qu'à l'état d'hypothèse puisqu'aucun symptôme cutané n'exista avant le 7^e jour, date à laquelle l'apparition de quelques éléments purpuriques, permit d'affirmer le diagnostic de purpura rhumatoïde. Il faut remarquer d'ailleurs, qu'à cette époque, le syndrome hémorragique était fort discret et que seul un examen très minutieux pouvait le déceler, alors que l'attention était plus facilement attirée vers les symptômes articulaires et surtout abdominaux qui prédominaient encore.

La difficulté du diagnostic n'est pas la seule particularité sur laquelle nous voudrions insister. Cette observation nous paraît également intéressante par les rapprochements d'ordre clinique et pathogénique qu'elles nous a suggérés. Avant de les exposer, nous croyons utile de rappeler l'historique étiologique des purpuras toxiques. Nous passerons donc rapidement en revue les documents

que nous fournit la littérature médicale : 1° sur les purpuras toxiques d'origines exogènes (purpuras médicamenteux, purpuras dus aux toxines organiques). 2° sur les purpuras toxiques d'origine endogène.

Nous aborderons ensuite l'histoire plus récente du purpura anaphylactique et les raisons pour lesquelles nous fûmes orientés vers un tel diagnostic devant le tableau clinique présenté par notre jeune malade.

Historique des Purpuras toxiques et anaphylactiques

I. — PURPURAS TOXIQUES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUX

Les syndromes hémorragiques en rapport avec des intoxications médicamenteuses ou professionnelles sont connus depuis longtemps et relatés dans tous les ouvrages classiques. Les plus anciennement décrits ont été observés au cours de l'iodisme, de l'hydrargyrisme, du phosphorisme de l'arsenicisme, du saturnisme, de l'intoxication par l'oxyde de carbone.

En 1842, RICORD signale une variété de « pourpre hémorragique consécutif à l'emploi d'iodure.

IMBERT GEMBEYRE en 1857, attire l'attention sur le polymorphisme des éruptions arsenicales et fait une étude complète des variétés pétéchiales et ecchymotiques imputables à l'arsenic.

En 1874, TIBURRY FOX attribue à l'inhalation de vapeurs d'une mixture à base d'acide benzoïque, l'apparition de lésions purpuriques confluentes sur le tronc, discrètes aux extrémités et reposant sur un fond cedémateux, prurigineux. Il s'agit d'un véritable purpura urticans.

FOURNIER reprend les travaux de RICORD sur les iodures en 1877 et fait une étude détaillée des « éléments miliaires, arrondis, siégeant aux membres inférieurs, avoisinant le genou, le cou-de-pied, plus abondants à la partie antérieure qu'à la partie postérieure » qui surviennent au début du traitement; vers le troisième jour et s'accompagnent d'hémorragies gingivales et de petites épéstaxis.

Un peu plus tard, BESNIER complète cette étude, mais il distingue nettement le purpura iodique du purpura iodo-potassique. Comme FOURNIER, il insiste sur le rôle de l'iodo-synchrésie dans la production des accidents hémorragiques. L'iodure de potassium est accusé, dans la suite, de méfaits semblables par de nombreux auteurs : LEMONIER voit survenir un purpura généralisé, très confluent, prurigineux, miliaire, 15 à 20 heures après ingestion de cette substance. Il s'agissait, il est vrai d'un cardiaque mitral, asystolique avec anasarques, congestion rénale et hépatique. TALAMON rapporte un fait analogue observé chez un émotif arthritique et albuminurique.

LÂNCEREAUX, VOGELIN, du CASTEL en 1883, puis POIRRIER en 1890 publient des cas de purpuras alcooliques. Celui-ci pour POIRRIER n'aurait pas toujours une évolution rapide; il serait parfois très tenace, chronique, aurait des tendances à la récurrence et se montrerait chez des alcooliques invétérés ou chez des sujets épuisés par les orgies et le surmenage.

SORTAIS en 1895 fait une étude détaillée des différentes variétés de purpura et décrit les caractères cliniques des éruptions médicamenteuses: en premier lieu, leur poly-

morphisme déjà mentionné par ses prédécesseurs: toutes les variétés d'erythèmes, l'urticaire, le purpura simplex le purpura hémorragique, des bulles, des pustules peuvent, selon lui se rencontrer chez un même individu, produits par une même substance; inversement, des substances de nature différente peuvent, déterminer la même éruption. L'auteur attire en outre l'attention sur la brusquerie d'apparition des accidents et sur le peu de modifications de l'état général qui les accompagne. Il attribue également un grand rôle aux prédispositions individuelles, à l'idiosyncrasie pensant, lui aussi, que les eczémateux, les scrofuleux, les lymphatiques sont plus sujets que d'autres à présenter de telles lésions. La production de celles-ci, pour SORTAIS, semble également favorisée par l'irritabilité nerveuse, les névroses, l'abus du thé et des boissons fermentées.

Nous trouvons dans la thèse d'OUNDJAN en 1895, plusieurs observations détaillées de purpura toxique.

En 1904, RAMOND publie une étude intéressante sur le purpura salicylé, qu'APERT regardait comme exceptionnel. Il fait observer que, dans plusieurs cas de purpura rhumatoïde signalés par FAISANS, par CHAPRONWAS (1902) l'affection débute par des douleurs que l'on soigne par le salicylate avant l'apparition de l'éruption cutanée hémorragique. Il se demande s'il ne s'agirait pas souvent de rhumatisme, vrai ou non, compliqué de purpura et d'œdème pourpré par intoxication salicylée.

La même année, GRENET, dans une série de travaux, publie les résultats de ses expériences personnelles et conclut à la nécessité de trois facteurs pour la production du

syndrome purpurique: une lésion hépathique, une lésion nerveuse, une intoxication.

En 1907, BÉRARD et ROUBIER passent en revue la longue liste des substances incriminées dans l'étiologie du purpura toxique. Nous y retrouvons, outre celles qui ont été précédemment citées : le chloral, la quinine, l'atropine et surtout l'antipyrine. Ce médicament a d'ailleurs attiré l'attention de nombreux auteurs: BOSCOLIN attribuait des manifestations pétéchiales et ecchymotiques à la suite de doses répétées. STRAUSS, BONNET et OUNDJAN avaient fait des remarques analogues. GASTOU rapporte le cas d'un sujet bien portant, n'ayant jamais présenté d'affections cutanées qui, une heure après l'absorption d'un gramme d'antipyrine ressent un prurit intense, généralisé et voit apparaître, quelques heures plus tard, un véritable purpura urticans avec taches et placards lie de vin, à surface plissée avec, par places, des soulèvements bulleux.

Les recherches modernes sur l'étiologie du purpura hémorragique ont ajouté de nouveaux facteurs toxiques : LAUZE publie deux cas imputables à l'ingestion de phénolphtaléine. Enfin, tous les syphiligraphes ont l'occasion, dans ces dernières années, de constater l'apparition du syndrome purpurique à la suite de traitements arsénobenzoliques. C'est LEREDDE qui, le premier, attire l'attention sur eux. BOUTELIER en rapporte plusieurs observations dans sa thèse (1922) RABUT et OURY, à propos de deux cas de mort à la suite d'injections de nodarsénobenzol, publient en 1923, un travail intéressant dans la *Presse médicale*. Pour ces auteurs,

les accidents observés peuvent se classer de la façon suivante :

1° petites hémorragies isolées : épistaxis, hémoptysies chez les tuberculeux latents, métrorragies et prolongation des règles, gingivorragies.

2° éruptions purpuriques simples, avec ou sans hémorragies, comprenant :

a) purpura simple surtout pétéchies accompagnées d'écchymoses plus ou moins nombreuses avec ou sans érythème purpurique, troubles sanguins minimes mais constants.

b) purpura avec hémorragies peu tenaces épistaxis, gingivorragies) évoluant en plusieurs poussées successives et s'accompagnant de signes d'anémie atténuée.

3° purpura rhumatoïde, type SCHÖNLEIN, rare ; des douleurs articulaires se joignent à l'éruption purpurique.

4° purpura aigu hémorragique : forme la plus grave : après l'apparition d'un purpura discret, d'une hémorragie isolée ou de divers signes d'intolérance (érythèmes, ictères, crises nitroïdes) on voit survenir des hémorragies diverses :

hémorragies cutanées :

soit pétéchies plus ou moins nombreuses,

soit ecchymoses plus ou moins larges.

hémorragies muqueuses :

gingivorragies, ménorragies, métrorragies.

Ces hémorragies multiples, intenses, récidivantes, contribuent à accroître une anémie qui semble en outre évoluer aussi par elle-même : les globules rouges tom-

bent à deux millions et le taux hémoglobinique est proportionnel à ce chiffre. On constate également de l'aleucie avec inversion de la formide leucocytaire, diminution très marquée et parfois disparition des hémathoblastes. L'examen du sang montre un retard de la coagulation qui s'effectue en 15 ou 30 minutes. Le caillot est irrtractile et l'épreuve de DUKE montre que le temps de saignement est prolongé et variable : 15, 20, 30 minutes et plus.

Le 914 ne serait pas le seul arsénobenzène responsable de tels accidents. FERON et WIGDOOGHE ont en effet publié, seuls ou avec LESPINNE, cinq cas de purpura survenu à la suite d'injections intraveineuses, sous-cutanées ou intramusculaires de sulfarsénol.

Le 132 « éparséno. » de POMARET pourrait aussi réaliser un syndrome purpurique. SÉZARY en aurait vu un exemple.

Tous ces états hémorragiques post-arsénobenzoliques ont été l'objet d'une étude intéressante de P. E. WEILL et ISCH WALL dans la presse médicale en 1924.

Parmi les publications contemporaines, il nous faut encore rappeler les observations de FLANDIN et ROBERTY, de FAURE-BEAULIEU et LÉVY, BRÜHL rapportant des exemples de purpura lié à l'intoxication professionnelle par le benzène et ses dérivés.

II. — PURPURAS TOXIQUES DUS A DES TOXINES ORGANIQUES

La notion de purpuras apparus à la suite de pénétration dans l'organisme d'albumines hétérogènes est aussi

ancienne que celle des intoxications médicamenteuses.

C'est ainsi que de nombreux auteurs ont mentionné des cas d'éruption purpuriques dues au venin des serpents (MATHIEU) ou à l'ingestion d'aliments avariés, de viandes faisandées. APERT rapporte l'observation d'un malade qui avait présenté plusieurs poussées de purpura exanthématique et dont la première s'était manifestée après un repas d'huîtres.

Mademoiselle WAÏSSMANN en 1892 expose dans sa thèse des faits intéressants de « purpura a vaccina » apparus de 4 à 8 jours après l'injection vaccinale.

MOIZARD en 1894 note, pour la première fois, le syndrome purpurique parmi les accidents sériques.

La même année, MENDEL, dans la *Berliner Klinische* cite un cas de purpura généralisé au cours de la sérothérapie avec prédominance au niveau des points d'injection.

DUBREUILH en 1895 rapporte plusieurs exemples d'exanthèmes sérothérapeuthiques, souvent polymorphes, localisés au tronc et membres du côté de la flexion.

Dans une communication du 31 janvier 1896, plusieurs auteurs VARIOT, HUTINEL, NETTER, LEGENDRE mentionnent l'apparition d'éléments purpuriques accompagnés d'arthralgies, d'érythèmes, d'œdèmes et d'urticaire à la suite d'injections de sérum. Les observations portent en général sur le sérum antidiphtérique ; 11 jours après une injection de ce dernier, LEGENDRE observe « un érythème sur les membres inférieurs constitué par des taches papuleuses larges comme des pièces de 0 fr. 50, d'un rouge vineux puis franchement purpurique ; ulté-

rieurement, apparaissent des douleurs dans les bras, surtout au niveau des articulations mais également au niveau des masses musculaires. En même temps, la température s'élève, la langue se couvre d'un enduit saburral épais, l'appétit est complètement nul et le lait même est vomé.

La même année, NETTER mentionne l'apparition de fièvre, de douleurs articulaires, d'érythèmes avec taches purpuriques chez un tuberculeux à qui on avait injecté du sérum antituberculeux de MARAGLIANO.

APERT relate deux cas de purpura imputables à la sérothérapie antidiphthérique.

GALITSÈS, en 1903, cite deux exemples d'éruptions purpuriques associées à des érythèmes, dues au sérum de ROUX.

CLAVEL rapporte la même année dans sa thèse, deux faits analogues observés à l'hôpital Hérold.

COURMONT en 1905 fait, dans le voisinage d'une tumeur cancéreuse, des injections de sérum d'un âne préalablement inoculé avec de l'épithéliome; il remarque un œdème considérable au niveau de l'infection et aperçoit sur cet œdème des taches purpuriques et de l'urticaire.

BONNET publie, en 1910, un cas de purpura généralisé post-sérique qui guérit en quelques jours.

MÉRY, WIDAL et ABRAMI notent un cas de purpura consécutif à une vaccination de T. A. B.

Rappelons qu'HUTINEL et RIGART considèrent le purpura survenant au cours de la sérothérapie comme une variété de purpura toxique secondaire.

III. — PURPURAS TOXIQUES D'ORIGINE ENDOGÈNE

Le rôle des lésions viscérales dans le purpura a été mentionné par la plupart des auteurs. Nous le trouvons particulièrement bien exposé dans la thèse de GRENET. Celui-ci rappelle à ce sujet la conception de SORTAIS: tant que les fonctions biliaires et urinaires sont intactes ou à peu près, les poisons de l'organisme s'échappent à l'extérieur; mais, si ces fonctions sont troublées, les nombreuses toxines élaborées par le tube digestif, les poisons retenus paralysent et stimulent les centres vaso-moteurs ou sécrétoires de la peau qui devient le siège d'éruptions variées, érythémateuses ou purpuriques.

Le rôle des lésions viscérales est prouvé par de nombreuses observations montrant la fréquence des lésions hépatiques et rénales dans le purpura, la fréquence de celui-ci dans l'urémie, l'ictère grave et diverses maladies de foie: cirrhoses (APERT, ODDO, OLMER) kyste hydatique par exemple.

GRENET rapporte un cas de purpura grave guéri par l'adrénaline. GRAHAM a réuni 11 cas de purpura rapidement mortel, chez le nourrisson, sans autres lésions à l'autopsie qu'une infiltration hémorragique des surrénales. On voit donc que ces dernières peuvent entrer en ligne de compte dans l'étiologie du purpura.

Les altérations des lymphatiques, de la rate, de la moelle osseuse agissent aussi en modifiant la composition du sang et en créant ainsi une tendance aux hémorragies.

On sait qu'HUTINEL se déclare, en 1910, partisan de l'origine toxi-infectieuse digestive du purpura et donne

une participation dans la pathogénie de l'infection, au foie et au système nerveux. Il élargit ainsi le rôle de l'auto-intoxication intestinale soutenue en 1900 par NANU.

BÉRARD et ROUBIER rappellent l'apparition de purpura dans certaines affections de l'ovaire ou après la castration chez la femme. Ils citent le purpura complémentaire des règles connu depuis longtemps observé par CAZENADE mensuellement chez une femme bien réglée. LOEBEL en a vu survenir également un cas, qui a duré 4 mois à la ménopause. Certains auteurs ont enfin signalé quelques exemples rares de syndrome purpurique consécutif à la tuberculose testiculaire ou génitale de l'homme.

Il faut ajouter à cette liste de purpuras toxiques d'origine endogène, les observations de purpuras apparus pendant la grossesse ou au moment des couches et celles de purpuras cachectiques montrant que le cancer, la tuberculose, l'anémie pernicieuse peuvent s'accompagner, à la période terminale de gros placards violacés des membres inférieurs, du dos de la main ou des poussées multiformes.

IV. — PURPURAS ANAPHYLACTIQUES

L'hypothèse de l'existence d'un purpura anaphylactique est émise en 1916 par GLANZMANN. Celui-ci donne même une classification qui, selon lui, permet de faire le diagnostic entre le purpura infectieux et le purpura anaphylactique.

Pour cet auteur, il existe, en effet, deux grands groupes de purpuras :

- 1° le purpura anaphylactique ou athrombopénique;
- 2° le purpura thrombopénique ou maladie de WERLHOF.

Ces deux groupes présentent cliniquement et hémato-logiquement des caractères bien distincts :

1° *purpura anaphylactique ou athrombopénique* :

a) au point de vue clinique, ce purpura s'accompagne d'un état infectieux plus ou moins intense, de malaise général, de céphalée, d'inappétence, d'un état saburnal de la langue et d'une température plus ou moins élevée.

En outre, des manifestations cutanées se surajoutent aux accidents purpuriques : urticaire, œdèmes, érythèmes divers ; parfois aussi douleurs, gonflement articulaire, polynévrite, coliques avec moelena. Les éléments hémorragiques cutanés sont de petite taille (de la grandeur d'une piqure d'épingle à celle d'une lentille, rarement plus.) et disposés symétriquement au niveau des jointures et des extrémités ; les muqueuses ne sont pas atteintes.

b) au point de vue hématologique, les temps de coagulation et de saignement sont normaux, la composition du sang variable : tantôt, il y a augmentation légère des plaquettes, tantôt diminution également légère de celles-ci mais jamais ces caractères ne sont accentués comme dans la maladie de WERLHOF, on note parfois l'apparition de myélocytes.

D'après l'évolution clinique, GLANZMANN divise ce groupe des purpuras anaphylactiques en trois formes:

1° une forme foudroyante infectieuse qui est l'équivalent du purpura fulminans de HENOCHE des classiques,

2° une forme aiguë infectieuse.

3° une forme chronique intermittente qui par l'association de symptômes divers peut se subdiviser elle-même en: purpura avec œdèmes, purpura avec urticaire, purpura avec fluxions cutanées (ancienne péliose rhumatismale de SCHÖNLEIN) purpura avec polynévrites, purpura avec hémorragies intestinales et coliques, purpura avec albuminurie et néphrite hémorragique.

2° *purpuras thrombopéniques* « morbus maculosus WERLHOFF »:

Ils se diffèrent bien des précédents:

a) cliniquement: ils apparaissent en pleine santé et ne s'accompagnent ni de phénomènes infectieux, ni de manifestations cutanées autres que les taches hémorragiques, ni de douleurs, ni de gonflement articulaire. Par contre, on peut observer des hémorragies intestinales et rénales mais sans néphrite.

Les éléments purpuriques, sont de taille extrêmement variable: à côté de petites taches, on rencontre de larges placards, souvent à forme de vibices qui peuvent atteindre les dimensions de la main et siègent sans aucune symétrie aussi bien sur la face qu'aux extrémités et au tronc. On rencontre souvent des hématomes sous-cutanés et musculaires. Enfin, les hémorragies sont également très fréquentes au niveau des muqueuses: ce sont

des épitaxis, des hémorragies buccales ou conjonctivales.

b) les caractères hématologiques sont aussi fort différents de ceux du groupe athrombopénique: il y a en effet prolongation du temps de saignement, absence de rétraction du caillot, diminution marquée des plaquettes dont le chiffre tombe au-dessous de 30.000. De plus, celles-ci sont géantes et déformées. La formule sanguine témoigne d'une tendance à la leucopénie et accuse un certain degré de leucocytose.

Ce groupe, suivant les notions étiologiques, peut se subdiviser en:

a) Maladie de Werlhof symptomatique (leucémies, syndromes hémorragiques graves).

b) Maladie de Werlhof: idiopathique dont on peut décrire:

Une forme chronique intermittente (sans hémorragie des muqueuses).

Une forme aiguë.

Une forme foudroyante.

En résumé:

Pour GLANZMANN, les deux groupes de purpura se distinguent:

Cliniquement: par la présence de symptômes infectieux dans le premier groupe, leur absence dans le second,

par la taille des éléments purpuriques et la différence de leur distribution: petites et à peu près égales, symétriquement disposées au voisinage des jointures et aux

extrémités dans les purpuras athrombopéniques, les taches sont par contre de taille variable et réparties sur toute la surface du corps, sans aucune symétrie dans les purpuras thrombopéniques.

Hématologiquement : par les hémorragies muqueuses qui, rares dans les purpuras anaphylactiques sont fréquentes, souvent intenses dans la maladie de Werlhof,

par les anomalies de coagulation et du nombre des plaquettes n'existant que dans le second groupe de purpura d'où l'expression de « thrombopénique » c'est-à-dire avec diminution des plaquettes qui lui a été donnée par opposition à celle « d'athrombopénique » c'est-à-dire sans diminution des plaquettes attribué au premier groupe.

HANNS et WEISS en 1923, après avoir exposé dans la revue de Médecine la théorie de GLANZMANN, se refusent d'admettre celle-ci dans son intégrité. Ils pensent tout d'abord, que les purpuras infectieux ne peuvent être regardés comme des purpuras anaphylactiques et ne suivent pas l'auteur berlinois dans sa conception de « l'infection syndromé anaphylactique ». GLANZMANN, en effet, avec FRIEDBERGER et MITA, considère l'anaphylaxie comme une forme suraigüe de l'infection, et l'infection, comme une sorte d'anaphylaxie atténuée car ils ont pu, en se plaçant dans des conditions favorables, réaliser le tableau de l'anaphylaxie à l'aide de bactéries et inversement provoquer des syndromes fébriles tout à fait semblables aux syndromes d'origine bactérienne, à l'aide de substances anaphylactisantes. HANNS et WEISS pensent qu'en admettant la théorie de GLANZMANN, toute infection devenant

anaphylaxie, celle-ci ne mérite plus une place à part et estiment qu'il faut retirer de sa classification les purpuras infectieux. Ils font en outre observer que les symptômes cliniques qui différencient les purpuras athrombopéniques des purpuras thrombopéniques ne sont pas aussi nettement distincts que le veut GLANZMANN. Le mode de début, l'évolution, la répartition, la grandeur des taches, les hémorragies des muqueuses, les œdèmes, les manifestations rénales sont trop variables, à leur avis, pour permettre de ranger un cas de purpura donné dans l'une ou l'autre catégorie sans examen du sang. Le syndrome de WERLHOF, lui-même ne correspond pour eux à aucune entité clinique: c'est seulement un purpura hémorragique bénin. Quant au syndrome hématologique thrombopénique caractéristique de cette dernière affection, il leur paraît également, comme les autres symptômes du purpura, trop variable pour définir un groupe clinique isolé.

HANNES et WEIS pensent aussi que pour affirmer la nature anaphylactique de certains purpuras, il faudrait pouvoir, chez un sujet apte à contracter celui-ci, trouver la cause anaphylactisante, de manière à pouvoir déclancher à volonté la crise purpurique à l'aide de substances déterminées comme dans le cas d'asthme. Or, ayant eu l'occasion d'injecter de l'hémostyl pour traiter une anémie post-purpurique, ils ne constatèrent chez leur malade que des accidents sériques banaux et notamment une poussée d'urticaire typique, mais qui ne s'accompagna d'aucune éruption purpurique : « seules, quelques efflorescences violacées au sommet de rares

papules urticariennes révélaient la fragilité des vaisseaux et la disposition persistante de l'organisme du sujet à réaliser le purpura ». HANNS et WEISS croient que ce fait constitue un argument très valable contre la théorie de Glanzmann et s'ils demeurent, malgré cela, convaincus de l'existence du purpura anaphylactique, ils concluent « qu'il s'agit d'une entité clinique isolée et non d'un groupe de maladies englobant presque toutes les sortes de purpura. »

DROUET, dans une numéro du *Journal de Médecine de Paris* de 1923, résume les arguments cliniques et physiologiques que présentent l'histoire de certains purpuras en faveur d'un brusque déséquilibre colloïdal des humeurs. Ils se demandent « si certains purpuras infectieux, ou secondaires, ne sont pas bien souvent des purpuras hémoclasiques dans lesquels les microbes infectants se comporteraient comme de véritables corps de choc, entraînant la plaquettopénie et par conséquent des troubles profonds de la coagulabilité. »

TASSO (thèse de Montpellier 1924) arrive à des conclusions analogues à celles d'HANNS et WEISS. Il note la fréquence des pneumopathies et spécialement de la tuberculose chez les sujets observés. La critique expérimentale des auteurs strasbourgeois lui paraît elle-même sujette à critique car le choc anaphylactique peut se traduire de façons différentes dans le temps, chez un même sujet, sans cesser pour cela d'être anaphylactique. Sa remarque s'appuie sur la diversité des réactions du système neuro-végétatif mises en évidence par TINEL.

Enfin, LAVERGNE et BIZE, dans une étude fort intéres-

sante sur le purpura d'origine colloïdoclasique parue dans un numéro de la presse médicale en 1924 cherchant à interpréter le mode d'action de cette colloïdoclasie dans le déclanchement du purpura. Ils pensent qu'il existe, chez les sujets observés, une susceptibilité hémorragique spéciale de l'organisme, une véritable hémogénie latente, congénitale ou acquise. Les malades seraient le plus souvent atteints d'affections hépatiques, spléniques, vasculaires. Ces auteurs citent, à l'appui d'une telle observation, les remarques de P. E. WEIL et Isch WALL qui, recherchant le temps de saignement chez des syphilitiques avant la cure novarsénicale, remarquèrent que seuls faisaient ultérieurement du purpura, les sujets dont le temps de saignement était augmenté. Ils rappellent une constatation analogue faite dans un cas de purpura consécutif à une vaccination de T. A. B. et l'exemple de ROGER. Celui-ci, 48 h. après une vaccination anti-variolique, vit survenir chez un malade, qui présentait déjà du purpura exanthématique, une nouvelle poussée purpurique intéressant presque tout le tégument cutané.

LAVERGNE et BIZE pensent, de plus, que la susceptibilité des sujets serait d'autant plus facilement réveillée que les colloïdes sont de puissants agents de dyscrasie sanguine et qu'en outre, comme l'a montré GRENET, l'insuffisance hépatique joue un rôle très important dans la genèse du purpura.

Etude clinique et physiologique en faveur du diagnostic du Purpura anaphylactique

L'évolution clinique de l'affection décrite chez notre petit malade, ne donne pas de signes en faveur d'une infection. De plus, son histoire ne nous révèle aucune injection de substances susceptibles de provoquer un syndrome toxique ou anaphylactique. L'enfant a été soumis, à l'hôpital, à un régime alimentaire semblable à celui qu'il suivait à sa pension. Les cuti-réactions aux divers aliments qu'il avait coutume de prendre avant sa maladie, ont d'ailleurs été négatives.

Les modifications sanguines ne sont pas très significatives. Les temps de saignement et de coagulation sont à peu près normaux. Nous notons pourtant de la leucopénie (4800 leucocytes) et de la diminution des hémotoblastes (120.000) variations dans le sens de celles que nous retrouvons dans le choc hémoclasique.

Par contre, nous avons été très vivement frappés, par l'analogie des symptômes que nous avons observés avec ceux que nous offre la maladie du sérum. Notre malade

a en effet présenté : un purpura formé d'éléments variés : pétéchies, ecchymoses, stries linéaires, ces manifestations purpuriques ont été tardives et relativement discrètes par rapport aux autres signes cutanés associés: œdèmes periarthriculaires, œdèmes du dos de la main. œdèmes des paupières, tous caractérisés par leur mobilité et leur variabilité d'un jour à l'autre. A côté de ces œdèmes, un fait a particulièrement attiré notre attention : c'est l'apparition d'éléments à type urticarien. En outre nous avons pu constater des douleurs articulaires, des troubles vasomoteurs très marqués et constants au cours de nos divers examens, une macropolyadénie notable de toutes les régions ganglionnaires (particulièrement marquée dans les régions cervicales et inguinales) un syndrome dysentérique avec selles glaireuses sanglantes, répétées, s'accompagnant de très vives douleurs abdominales (spontanées et provoquées par la palpation sur tout le trajet du cadre colique).

Tous ces signes nous rappellent singulièrement les différentes réactions qui peuvent accompagner la maladie du sérum et dont les principales sont: des éruptions cutanées (urticaire surtout, érythèmes scarlatiniformes ou polymorphes) des œdèmes fugaces divers, des arthrites avec gonflement rapide constituant un type de rhumatisme sérique très caractérisé, des douleurs locales généralement au niveau des membres, parfois spontanées, parfois seulement provoquées par la pression, de la macropolyadénie, de la rougeur persistante de la face ou des alternatives de pâleurs et de rougeurs, enfin des troubles gastro-intestinaux d'intensité variable.

La similitude de ces divers accidents et de ceux que nous avons observés chez notre malade nous semble vraiment remarquable en raison de la médiocrité des manifestations purpuriques, de l'intensité des arthralgies et surtout de la présence de macropolyadénie. Elle nous a incités à comparer notre observation à des observations semblables publiées par différents auteurs qui ont voulu établir un rapport entre le purpura et les accidents toxiques voisins de l'anaphylaxie. Examinons donc les arguments cliniques et physiologiques que nous fournit la littérature médicale en faveur de l'hypothèse d'un purpura anaphylactique.

1^o Arguments cliniques:

Les auteurs sont particulièrement frappés de constater que parmi les substances toxiques capables de déclancher des accidents hémorragiques, beaucoup sont susceptibles de provoquer des manifestations de colloïdoclasie.

Prenons, par exemple, l'antipyrine. WIDALET, P. VALÉRY, RADOT ont pu démontrer que les œdèmes fugaces et l'urticaire observés chez certains sujets, après ingestion de ce médicament, étaient le résultat d'un choc hémoclasique. Ils ont pu déceler, dans ces cas, les stigmates biologiques de choc et sont même arrivés à désensibiliser un malade. PAGNIEZ a fait des recherches analogues. De nombreux auteurs ont également signalé le purpura exanthématique, mêlé à la bouffissure du visage et à l'urticaire, après absorption d'antipyrine et pensent que le purpura ne doit pas relever d'un processus différent de

celui qui détermine les lésions urticariennes et les œdèmes auxquels il est si étroitement associé.

Ces constatations se retrouvent dans les manifestations purpuriques post-arsénobenzoliques. La plupart des syphiligraphes admettent que les accidents immédiats qui peuvent suivre les injections, et en particulier la crise nitritoïde résultent d'un choc coloïdoclasique. Les accidents tardifs seraient attribuables à la même cause car on y retrouve, comme pour l'antipyrine, la coexistence d'érythèmes ortiés, d'éléments urticariens, de prurit, d'éléments purpuriques, de troubles gastro-intestinaux, d'arthralgies, phénomènes analogues à ceux que produisent les chocs protéiques. Des manifestations semblables se révèlent encore dans les intoxications par l'acide benzoïque.

Parmi les autres faits cliniques invoqués par les auteurs, il faut citer l'apparition de purpura dans la maladie du sérum. Celui-ci ne semble d'ailleurs pas une manifestation fréquente de la maladie sérique. Il n'est pourtant pas exceptionnel : nous avons vu en effet que dès 1896, VARIOT, HUTINEL, NETTER, LEGENDRE et plus tard WIDMER, LAVERGNE et BIZE ont pu observer des éruptions purpuriques accompagnées d'arthralgie, d'érythèmes, d'œdèmes et d'urticaire à la suite d'injections de sérum antidiphthérique. Rappelons également les exemples de purpura a vaccina rapportés par M^{lle} WAISSEMANN, dans lesquels l'éruption purpurique, exclusivement cutanée, apparut dans les quatre ou huit jours qui suivirent l'injection vaccinale (c'est-à-dire dans le même délai que l'urticaire post-vaccinal) et ne s'accompagna d'aucune élé-

vation de température. DIEULAFOY, signalant des cas analogues, ajoute : « ces éruptions vaccinales sont comparables aux éruptions médicamenteuses et à celles qui sont provoquées par les injections de sérum ».

L'analogie parfaite entre les symptômes de certains purpuras exanthématiques et ceux de la maladie du sérum est encore un des arguments fidèles des partisans du purpura anaphylactique. ADAM en 1892, avait bien montré que le syndrome purpurique pouvait apparaître étroitement mêlé à des œdèmes fugaces. COUTY, en 1876, nous le montre lié à l'herpès, à l'urticaire, au dermatographe, aux arthralgies, à de violentes crises digestives avec lipothimies et vomissements. Ces faits expliquent la dénomination de « purpura urticans » dans la classification de WILLAN, celle « d'œdème pourpre » de SOYER pour désigner les cas où purpura, œdème et urticaire sont étroitement associés.

La similitude clinique des deux affections est particulièrement remarquable pour les troubles digestifs dont la violence est très grande dans certains cas de purpura. COUTY les comparait aux crises gastriques du Tabès et plusieurs auteurs les ont attribués à l'excitation du sympathique. Nous les retrouvons bien décrits dans la thèse de CALMELS. Dans la maladie du sérum, WIDMER signale la fréquence de la diarrhée simple, de l'entérite à fausses membranes, de l'entérite hémorragique qui, la plupart du temps, précèdent les autres symptômes de l'affection, durent comme elle de six à vingt jours et la dépassent quelquefois. Cette diarrhée peut d'après quelques observations de WIDMER, survenir par poussées ana-

logues aux récidives de la maladie sérique et constitue parfois, avec le gonflement ganglionnaire, le seul symptôme de la maladie. Des phénomènes analogues se rencontrent dans l'anaphylaxie expérimentale du chien et semblent avoir leur maximum d'importance dans une variété de purpura observée par WILLAN, puis par HENOCHE en 1867, connue sous le nom de « purpura abdominal de HENOCHE ». Ils pensent en effet, dans ce cas, simuler l'appendicite ou l'étranglement herniaire et se révéler, à l'autopsie, par des ecchymoses du revêtement séreux intestinal, des nécroses multiples de la muqueuse, allant parfois jusqu'à la perforation. Le purpura de HENOCHE n'est pas décrit en France, sans doute parce qu'il y est rare et probablement aussi parce que les auteurs français font rentrer les troubles gastro-intestinaux observés dans les symptômes du purpura dit « rhumatoïde ». Ils admettent que, dans cette variété de purpura, de tels phénomènes peuvent être tellement accentués qu'ils changent le tableau de l'affection. GUINON et VIEILLARD, en 1907, SPILLMANN en 1910 ont à ce propos, publié des cas où les symptômes gastro-intestinaux s'accompagnent de signes péritoniaux qui se placent au premier plan ; ces auteurs ont même vu se produire de véritables péritonites par perforation.

2° Arguments physiologiques :

Les analogies cliniques que nous venons d'étudier, ne semblent pas les seuls arguments en faveur de la conception d'un purpura d'origine colloïdoclasique. Les recherches expérimentales des différents auteurs nous in-

citent encore à établir des rapprochements d'ordre physiologique entre l'anaphylaxie, la maladie sérique et les différents symptômes constatés chez notre malade.

En effet, si nous examinons les modifications sanguines que WIDAL, en raison de leur brusquerie, de leur intensité et de leur caractère transitoire, a désigné sous le nom de « crise hémoclasique » ou crise vasculo-sanguine, nous notons :

Tout d'abord, des troubles *vaso-moteurs* aboutissant à une chute de pression artérielle signalée dès 1905, par BIELD et KRAUS. JOUSSET et BINET l'ont bien étudiée: ces auteurs distinguent des variations immédiates et des variations tardives, plus durables et plus intenses que les premières. D'après eux, aussitôt après l'injection cutanée, se produit une hypotension : a) de la maxima qui baisse de 2 à 3 cm. b) de la minima qui ne dépasse pas 2cm. par rapport à la pression initiale. La tension la plus basse est perceptible 1 h. 30 après l'injection et le retour à la normale s'effectue le plus souvent en 4 à 6 heures. La durée du phénomène est sensiblement identique au cours des réinjections ; par contre, la date de son apparition diffère dans les deux cas : tandis que l'hypotension se montre entre le 4^e et 8^e jour avec maximum de fréquence le 6^e jour lorsqu'il s'agit d'une première injection, elle tend à se rapprocher et peut apparaître le 4^e jour lors des réinjections. La maxima baisse cette fois de 3 ou 4 centimètres et la minima de 1 à 2. La durée de cette hypotension tardive qui fait partie du cadre des réactions sériques secondaires (hyperthermie, urticaire, arthralgies est dans certains cas, longue à

apparaître (vers le 13^e jour) mais si elle présente sa limite la plus basse à l'apogée des réactions cutanées, elle précède d'un jour ou deux ces dernières et peut exister sans la moindre réaction sérique.

La formule sanguine est modifiée dans le sens d'une leucopénie, très prononcée chez les animaux en proie au choc et qui affecte surtout les polynucléaires. Comme d'autre part l'irritation des organes hématopoïétiques lymphatiques se traduit par l'apparition de nombreux mononuclées dans le sang circulant (BOUCHÉ et HUSTIN) la formule leucocytaire se trouve inversée.

Notable aussi, est la *disparition, tout au moins partielle, des plaquettes* (ACHARD, AIGNAUD, SACERDOTTI). Chez les animaux qui se rétablissent, SCHELCHT remarque aussi un accroissement du nombre des éosinophiles.

Les modifications de la coagulabilité sanguine ont été étudiées par de nombreux auteurs dont les constatations ont été variables. Pour BOUCHÉ et HUSTIN, la courbe descend très peu après l'introduction du sérum, montrant que le sang est plus coagulable puis vers le 6^e ou 8^e jour, elle remonte pour dépasser ensuite le niveau de coagulabilité normale. Il y a donc *hypocoagulabilité* marquée pendant cette seconde période.

De plus l'indice réfractométrique du sérum augmente généralement aussitôt après l'injection. Il subit une deuxième augmentation vers le 7^e ou le 8^e jour.

GAY et SOUTHARD ont noté en outre des *altérations endothéliales* qui expliqueraient les hémorragies capillaires et les troubles locaux de résorption. NICOLLE, CÉSARI et JOUAN notent la paralysie des endothéliums capillaires par-

mi les causes des accidents ainsi que l'excitation des fibres lisses.

Enfin, on sait que les substances accusées de déterminer le choc colloïdoclasique sont lymphagogues et qu'elles ont en outre la propriété de diminuer le pouvoir coagulant du sang et de la lymphe. Les expériences de choc sérique révèlent en effet, à côté des modifications sanguines citées, une *augmentation de la lymphe et l'hypocoagulabilité* de celle-ci.

Certains auteurs se sont demandés quel était le mécanisme qui déclenchait la collodoïdoclasie elle-même : plusieurs ont invoqué le rôle de divers organes notamment du corps thyroïde ; mais les recherches de TINEL et SANTENOISE, puis de GARRELON et SANTENOISE, ont montré que les manifestations de choc sont toutes sous la dépendance du sympathique. En outre, et si importants que soient le rôle de ce dernier et celui du parasympathique, l'état des autres organes intervient aussi et notamment celui foie. Rappelons, à ce propos, la valeur que lui attribue WIDAL et celle que possède, d'après lui, l'épreuve de l'hémoclasie digestive comme signe révélateur de l'insuffisance hépatique.

En résumé :

Parmi les principaux troubles de l'équilibre vasculo-sanguin notés par les physiologistes au cours de la crise hémoclasique, il faut citer : les troubles vaso-moteurs (chute de la pression artérielle) la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, la diminution de la coagulabilité du sang, l'altération endothéliale des petits

vaisseaux, l'excitation des fibres lisses, l'hyperproduction de la lymphe et la diminution de sa coagulabilité.

Voyons, maintenant, les diverses interprétations physiologiques que nous pouvons donner aux symptômes cliniques: purpura, ordème, macropolyadénie associés chez notre malade à l'urticaire, dermatose dont l'origine anaphylactique peut être affirmée dans beaucoup de cas.

De nombreuses théories ont été émises au sujet de la pathogénie du purpura. Elles peuvent, dans leur ensemble se diviser en deux grands groupes : théorie nerveuse, théorie vasculo-sanguine.

En faveur de la théorie nerveuse, nous retrouvons les recherches expérimentales faites, il y a de longues années, par COUTY. Cet auteur attribue le purpura dit rhumatoïde à une altération congestive des cordons postérieurs de la moelle. Il pense que, dans certains cas, le sympathique est intéressé et en décrit les lésions. Dans la suite, les expériences de SCHIFF, de VULPIAN, de BROWN-SÉQUARD demeurèrent infructueuses. GRENET, par contre a obtenu d'intéressants résultats dans ses recherches qui, nous l'avons vu, l'ont amené à conclure à la nécessité de trois facteurs pour produire le purpura. Il faut selon lui : une altération nerveuse qui règle sa distribution, sa symétrie, sa topographie, son siège sous-cutané ; une intoxication nerveuse qui favorise la vaso-dilatation et par suite la transsudation du sang altéré par le fait d'un 3^e facteur, une lésion viscérale (hépatique dans les expériences de GRENET). Ajoutons que cet auteur a reproduit expérimentalement un purpura exanthématique avec la toxine diphtérique qui est vaso-dilatatrice.

Sans vouloir revenir sur les nombreux faits cliniques qui parlent en faveur de l'origine nerveuse du purpura, rappelons les constatations anatomiques récemment publiées par MARIANO CASTEX.

Celui-ci a constaté dans deux cas de purpura hémorragique, des altérations cellulaires profondes au niveau des noyaux sympathiques latéro-supérieurs ou noyaux intermédius latéralis des deux côtés, ainsi que des altérations vasculaires de la même région, c'est-à-dire dans les centres sympathiques spinaux présidant aux fonctions végétatives et siège des centres vaso-moteurs.

A l'appui de la théorie vasculo-sanguine nous pouvons rappeler les expériences de SEDINGHAM (1914) et de GOTTLIB (1919) qui provoquèrent des purpuras en injectant du sang anti-plaquettique à des animaux. Ces découvertes furent compliquées par les recherches analogues de BEDSON avec de l'agar-sérum. Les résultats obtenus semblent montrer que dans les purpuras thrombophéniques, l'altération vasculaire est la cause des phénomènes hémorragiques. Rappelons que ROSKAM ayant constaté cliniquement et expérimentalement d'importantes discordances entre la thrombopénie et la durée du temps de saignement, attribue avec NOLF, un rôle primordial à l'endothélite parcellaire hémorragique à laquelle serait due cette prolongation du temps de saignement. P. F. WEILL admet aussi cette pathogénie; mais il pense qu'il s'agit en réalité d'un dyscrasie endothélio-plasmatique c'est-à-dire, qu'aux modifications de l'endothélium vasculaire, s'adjoignent des modifications plasmatiques de l'ordre de celles qu'ont démontrées DENYS, BENS AUDE, DUCKÉ, HAYEM

et son école et d'autres : diminution des plaquettes, retard du temps de saignement retard du temps de coagulation, etc.

Bref, si nous examinons les pathogénies diverses qui ont été attribuées au purpura, nous y retrouvons des facteurs du choc hémoclasique : Troubles vaso-moteurs, lésions endothéliales des petits vaisseaux diminution de la coagulabilité sanguine. Les constatations de P. E. WEILL et ISCH WALL, au sujet des purpuras postarsénobenzoliques, nous permettent en outre de noter une similitude plus étroite entre les phénomènes humoraux de ces syndromes hémorragiques, et, ceux qu'on voit apparaître dans les érythèmes sériques. Ces auteurs rappellent en effet que dans les cas légers de purpura, on ne trouve que des lésions minimales du sang : « diminution des hémotoblastes, augmentation légère des temps de saignement ; mais, après l'injection, il y a toujours leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire suivie de leucocytose), modifications sanguines qui permettraient d'expliquer les hémorragies par le choc colloïdoclasique. A l'appui de cette hypothèse, les auteurs citent les expériences fort intéressantes de FEROND et WIJDOOGHE : « Si à des doses croissantes de solutions aqueuses de sulfarsénol, on ajoute une ou deux gouttes de sérum humain, un précipité colloïdal important se produit, qui se redissout totalement en ajoutant un excès de sérum. Par contre, si dans la solution médicamenteuse, on verse du sérum de purpurique, on obtient même floculation avec une goutte de sérum, mais le précipité ne se redissout pas ensuite,

quelle que soit la dose de sérum purpurique ajoutée. Il est probable qu'*in vivo*, les mêmes phénomènes se produisent, que les humeurs purpuriques sont incapables de redissoudre dans la circulation les précipités médicamenteux et que les troubles graves résultent d'embolies microscopiques!

Passons à la pathogénie de l'œdème. Différentes théories ont été proposées pour expliquer sa formation : trouble humoral, stase veineuse, action toxique, réaction nerveuse, rétention chlorurée. LE CALVÉ dans une publication récente, croit devoir abandonner ces diverses interprétations pour une conception unique : l'œdème pour lui, puise toujours son origine dans une réaction vaso-motrice. Les agents mécaniques, physiques, chimiques, toxiques, par leur retentissement sur le système vaso-moteur, exagèrent les échanges entre les capillaires et les espaces lymphatiques, augmentent la quantité de lymphé intersticielle s'opposant souvent au retour de celle-ci dans les voies éfférentes. Nous retrouvons donc encore, dans ce mécanisme, deux facteurs pathogéniques du choc sérique : troubles vaso-moteurs, augmentation de la lymphé. LE CALVÉ pense d'ailleurs qu'il existe une étroite liaison entre l'œdème et le choc colloïdoclasique, le premier étant la conséquence du second et parfois le seul signe apparent. Il a pu réaliser expérimentalement des œdèmes avec des corps produisant le choc hémoclasique comme l'indol et le scatol. Il a remarqué dans toutes ses expériences sur la pathogénie des œdèmes, que la production de ceux-ci était favorisée toutes les fois que le système vaso-moteur était

ébranlé dans le sens de la vaso-dilatation et d'un abaissement relatif de la pression sanguine. Or, dans tous les syndromes ou états pathologiques attribuables à la colloïdoclasie on retrouve un retentissement sur le sympathique qui s'opère précisément dans le sens approprié pour la formation de l'œdème. En effet, tous les agents de choc entraînent l'hypotension qui est le phénomène capital, précoce, intense, constant de la vaso-dilatation.

Quant à l'adénite qui, dans le choc vaso-trophique traduit pour BOUCHÉ et HUSTIN l'irritation des organes hémato-poïétiques lymphatiques au cours des processus anaphylactiques, elle témoigne dans ceux-ci, comme chez notre malade d'une hyperproduction de la lymphe.

Bref, ces différentes interprétations nous montrent que, pour expliquer le mécanisme pathogénique des symptômes cliniques observés chez notre jeune purpurique, nous sommes amenés à invoquer des facteurs fondamentaux du choc hémoclasique. Nous avons d'ailleurs effectivement constaté des modifications sanguines caractéristiques du choc protéique : leucopénie, diminution des hématoblastes.

Avant de terminer cette étude, nous croyons intéressant de présenter l'observation ci-jointe d'un malade de Monsieur le Docteur A. WILBORTS, examiné également par Monsieur le professeur agrégé ROBERT DEBRÉ qui pourrait prêter à des considérations analogues à celles que nous avons indiquées, à propos du jeune R...

Observation du jeune B..., âgé de 12 ans

(due à l'obligeance de Monsieur le Docteur A. WILBORTS)

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents collatéraux : rien à signaler.

Antécédents personnels : maladies d'enfant (rougeole, coqueluche, etc., sans gravité.)

pas de phénomène de sensibilisation ;

pas d'entéro-côlite, pas d'insuffisance hépatique ;

végétations banales, opérées.

Enfant un peu maigre, nerveux.

Début de la maladie :

Brutal, dans la nuit du 20 au 21 décembre 1924.

Sans qu'on puisse noter un écart de régime la veille, l'enfant qui s'était couché bien portant, est réveillé par des douleurs abdominales, nausées et vomissements répétés. Température 38°.

La douleur abdominale est diffuse, ventre souple, pas de réaction appendiculaire.

Selles nombreuses, diarrhéiques.

L'enfant est mis à la diète hydrique, bains, compresses chaudes sur le ventre.

Amélioration rapide.

L'alimentation prudente (bouillies de crème de riz, ou bouillon de légumes) est autorisée le 23.

Le 24, l'enfant n'a plus de température, aucun signe phy-

sique, plus de diarrhée ; on permet une alimentation légère.

L'amélioration s'accroît ; il se lève le 25.

Le 27, il accuse des douleurs violentes diffuses, dans les membres supérieurs puis les membres inférieurs rendant la marche difficile ; pas de température.

Le 28, les douleurs augmentent par crises, avec intervalles de calme. Elles rendent la marche et même la station debout impossibles ; aucun trouble des réflexes.

Après deux jours de lit, l'enfant qui s'alimente à peu près normalement et dont toutes les fonctions sont régulières, commence à se lever.

Le 31, les douleurs des membres inférieurs réapparaissent avec l'état nauséux, sans température.

Le 1^{er} janvier, journée assez bonne : l'enfant se lève un peu.

Le 2, les douleurs se reproduisent. Température 37,7.

Le 3, à la suite (?) d'une purge légère (dix centigrammes de calomel) l'enfant est pris de douleurs abdominales et de selles diarrhéiques extrêmement abondantes (10 à 12 fois en 6 heures). La diarrhée devient même franchement sanglante l'après-midi.

Le ventre est souple mais douloureux.

Une potion calmante avec laudanum et teinture de belladone amène une légère sédation (bain, sérum glucosé).

Le 6, l'enfant va nettement mieux ; plus de selles diarrhéiques, l'alimentation est reprise. Il reste alité.

Le 10, on constate de l'œdème de la verge et du scrotum ; l'enfant accuse une grande lassitude, il s'alimente (régime déchloruré) en restant alité.

Le 11 (température 37) on constate un œdème mou, non douloureux, des mains et des pieds. L'œdème n'est pas douloureux à la pression, mais l'enfant se plaint de douleurs vives dans les membres (supérieurs et inférieurs) selles normales ; température 38,6.

Sous l'influence du repos absolu au lit, les douleurs s'amendent, tout en présentant des exacerbations.

Le 18, l'œdème a disparu ; on permet une heure de station debout (plus de température : 37-37,4) aussitôt réappa-

raissent des douleurs violentes dans la région abdominale sans selles anormales.

Le 20 : l'enfant, qui se sent en parfait état et s'alimente, demande à se lever. L'autorisation lui en est donnée.

Au bout d'une heure il accuse des douleurs extrêmement vives dans les membres inférieurs, rendant la marche impossible (température 37°). Il ne peut regagner son lit.

Le 21, persistance des phénomènes douloureux.

Le Docteur DEBRÉ, appelé en consultation, constate, sur les membres inférieurs, la présence de taches purpuriques discrètes ; réflexes normaux.

L'enfant est maintenu au lit pendant une semaine, avec alimentation normale.

Traitement : chlorure de calcium, peptone.

Le 23, les taches purpuriques s'atténuent.

Le 25, douleurs abdominales légères.

Le 30, l'enfant se lève une 1/2 heure.

Le 1^{er} février : il se lève 1 heure. Il accuse encore quelques douleurs au niveau des membres inférieurs.

Le 2 février : il se lève 2 heures. On constate des poussées d'œdème localisé au niveau du cou-de-pied, des deux côtés avec réapparition des taches purpuriques miliaires ; douleurs vives dans les membres inférieurs, l'enfant ne peut se tenir debout.

Le 3, persistance des mêmes phénomènes.

On prescrit : chlorure de calcium et jus de citron.

L'œdème s'atténue puis disparaît progressivement. Les taches purpuriques palissent et ne se reproduisent plus. Plus de douleurs abdominales.

A la fin de février, l'enfant est complètement guéri.

Il a été revu régulièrement tous les 3 mois depuis cette date et n'a jamais présenté aucun phénomène pathologique.

CONCLUSIONS

L'association chez notre malade, de purpura, d'œdème, de macropolyadénie, de péristaltisme intestinal nous paraît résulter d'un ensemble de troubles fondamentaux qui figurent également parmi les principales causes des accidents déterminés par les albuminoïdes chez les sujets sensibles. Cette constatation et surtout l'analogie remarquable entre le tableau clinique observé dans la maladie du sérum et un syndrome constitué par des arthralgies, de la diarrhée muqueuse, des œdèmes, du purpura, de l'urticaire, des phénomènes de vasodilatation subite, de la macropolyadénie et un état général alarmant puis rapidement amélioré, nous autorisent à penser que nous sommes peut-être en présence d'accidents d'ordre anaphylactique.

Notre hypothèse est en accord avec de nombreux faits expérimentaux et cliniques publiés par différents auteurs et nous nous croyons en droit de penser avec eux que la colloïdoclasie est sans doute à la base de certains purpuras.

Vu : *Le Doyen,*

H. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse,*

MARFAN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

LAPIE,

BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND et SARVOUAT. — *La maladie de Quincke, œdème aigu angio-neurotique*. (Gaz. des hôp. avril 1905).
- APERT. — *Le purpura, sa pathogénie*. (Thèse de Paris 1896-97).
- ADAM. — *De l'œdème dans le purpura*. (Thèse de Paris 1891-92).
- BENSAUDE et RIVET. — *Les formes chroniques du purpura hémorragique*. (Archiv. gén. de méd. 1905 p. 193).
- BÉRARD et ROUTIER. — (Gaz. des hôp. avril 1907 n° 137).
- BINET. — *Modifications de la coagulabilité sanguine au cours de la sérothérapie*. (C. R. Soc. biologique 1921, n° 16, p. 818).
- BON. — (Thèse de Paris 1904-05).
- BOSC. — (Thèse de Paris 1904-05). *Intoxication médicales chez l'enfant*.
- BORDET. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*.

- BOUCHÉ et HUSTIN. — *Choës thérapeutiques contre choës morbides.*
- CALMELS. — (Thèse de Paris 1902-03).
- CARRIEU et PAGÈS. — *Purpura rhumaloïde au cours de la sérothérapie.* Soc. sciences méd. Montpellier, 18 janvier 1924.
- CASTEX. — *La pathogénie du purpura hémorragique.* Presse médicale 29 mars 1924.
- CLAISSE. — Société médicale des hôpitaux, janvier 1892. *Bulletin médical*, 1896, p. 855.
- COURMONT. — *Maladie Sérique.* Nouveau traité de médecine, ROGER, WIDAL, TEISSIER.
- COUTY. — *Gaz. hebdom. méd. et chir.* 1876.
- CRUVEILHIER. — *Gaz. hôp.* 1852. *Anatomie pathologique* 1852, T. II, p. 254.
- DAVAINE. — *De l'œdème rhumatismal.* (Thèse Paris 1879).
- DROUET. — *Purpuras toxiques et purpuras hémoclasiques.* *Journal de Méd. de Paris*, 1923, n° 1
- DU CASTEL. — *Des diverses espèces de purpura.* (Thèse d'agrégation 1883).
- FAISANS. — *Du purpura myélopathique.* (Thèse de Paris 1882).
- GARRELON et SANTENOISE. — *C. R. biologie*, 14 novembre 1921.
- GLANZMANN. — *Beitrag zur Kenntris del purpuraim. Héré-détare hemorragische Thrombasthénie.*
— *Ein Beitrag zur. Pathologie der Blutplattchen*
Jahrb. f. Kindern 1918, p. 1 et 113.
S. 4*

- Die Konzeption der anaphylactoïden Purpura
Jahrb. f. Uin dern, 1920, p. 391.
- GRENET. — *Pathogénie du purpura*. (Thèse de Paris,
1904-05).
- GUIGNON et VIEILLARD. — Soc. méd. des hôp. de Paris, oc-
tobre 1907, p. 1048).
- HANNS et WEIS. — *Existe-t-il un purpura anaphylactique?*
Revue de médecine, 1923, n° 2.
- HAYEM. — Compte-rendu de la société de biologie, 1876.
- HAYEM et BENAUDE. — Société biologique 1904.
- HERANS et ST-GIRONS. — Presse médicale 1919.
- JOUSSET et BINET. — *L'hypotension artérielle au cours de
la sérothérapie*. Soc. méd. hôp. Paris, 18 mars
1921.
- LASÈGUE. — Archives de médecine, 1877.
- LAUZE. — *Bulletin de la soc. méd. et biol. de Montpel-
lier*, 1923, p. 120.
- LAVERGNE et BIZE. — *Purpura exanthématique colloïdo-
classique*, presse médicale 6 septembre 1924.
- J. LE CALVÉ. — *L'œdème*.
- LEREDDE et DROUET. — *La crise hémoclasique de l'arséno-
benzol*. *Gazette des hôp.* 14 et 16 décembre 1920.
- MATHIEU. — (Thèse de Paris 1883). Archives générales de
médecine 1883.
- MERCIER. — *Du rôle des lipoïdes dans l'anaphylaxie*.
(Thèse de Montpellier, 1920-21).
- MOSNY et HARVIER. — *Purpura rhumatoïde tuberculeux
réveillé par des injections de tuberculine*. Soc.
méd. des hôp. Paris 8 février 1907.
- MOUZON. — Presse médicale, 10 septembre 1921.

- OUNDJIAN. — (Thèse de Paris 1895-96).
- NANU. — (Thèse de Paris 1900).
- OURYET et RABUT. — Presse médicale 20 septembre 1922.
- PAGNIEZ. — *Purpuras*. Traité de médecine, SERGENT, RÉ-
BADEAU, DUMAS, etc.
1914 soc. méd. des hôp.
— PAGNIEZ et VALLERY. — Radot, presse méd.
1916.
L'antianaphylaxie, *Journal méd. français*, mars
1922.
- PITAR. — *Contribution à l'étude du purpura au cours de
la maladie sérique*. (Thèse de Paris 1925).
- RAMON. — *Purpura systématisé par intoxication salicy-
lée*. Soc. méd. des hôp. 1904.
- RICHEL fils et GODIVESKY. — Causes, diagnostic et méca-
nisme des chocs. *Journal méd. français*, mars
1922.
- ROSKAM. — *Pathogénie de la prolongation des hémorra-
gies dans les syndromes hémogéniques et dans
l'hémophilie vraie*. Presse méd. 21 novembre
1923.
- SAGNARELLI. — *Purpura apparu chez un singe après
injection de toxine typhique*. Annales de l'Insti-
tut Pasteur, 1894, p. 206.
- SCHULTZ (WERNER). — *Die Purpura erkrankungen. Er-
gebnisse der inneren Medizin und Kinderheilk*
1918.
- SCHUFFER. — *Die purpura hémorragique chronique et*

de sa pathogénie. Rid oritica di clin. médecine
Florence, 14 juillet 1917.

SIMON (L. G.). — *Les purpuras primitifs de l'enfant.*
Gazette des hôp. 9 juillet 1904.

SORTAIS. — *Le purpura.* (Thèse Paris, 1895-16).

SOYER. — *De l'œdème pourpré fébrile.* (Thèse de Paris,
1879).

SPIELMANN et HANNS. — *Syndrome abdominal du purpura*
rhumatoïde. Province méd. 2 juillet 1910.

STRAUS. — *Archives de neurologie*, 1881.

TASSO. — *Purpura anaphylactique.* (Thèse Montpellier,
1924).

TINEL et SANTENOISE. — *Variations brusques de la for-*
mule leucocytaire sous l'influence d'actions ner-
veuses immédiates. C. R. biologie 1921, n° 29,
p. 715.

VARIOT, HUTINEL, NETTER, LEGENDRE. — Soc. méd. des
hôpital. 1896.

WAELE (de). — *Modifications sanguines anaphylactiques.*
Réunion belge de biologie, C. R. biologie 1921,
n° 24, p. 234.

WEILL. — *Les états hémorragiques chroniques. Journal*
médical français, 1922.

P. E. WEIL et ISCH WALL. — *Revue de médecine* 1911.
Presse médicale 28 juillet 1923.

Mlle WAÏSMANN. — (Thèse Paris, 1892-93).

WIDAL, BRISSAUD, ABRAMI. — *Presse médicale*, 3 avril
1920. Livre dédié à Charles Richet, p. 453.

WIDAL, ARAMI et LERMOYEZ. — *Anaphylaxie et idiosyncrasie*. Presse méd. 4 mars 1922.

WIDAL, ABRAMI, PASTEUR, VALERY, RADOT et PÉTIN. — Rapport au XV^e congrès de médecine de Strasbourg, octobre 1921.

WERLHOF, — 1735, *Morbus maculosus hemorrhagicus*,



